SYNTHESE VON INDOLDERIVATEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

JOSEPH DEGEN

AUS DÜREN (RHEINPROVINZ).

WÜRZBURG.

DRUCK DER STAHEL'SCHEN BUCHDRUCKEREI.

1886.

SEINEN THEUREN ELTERN

IN

LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM

VERFASSER.

Nachstehende Arbeit wurde im Laboratorium des Herrn Professor Dr. *Emil Fischer* in Würzburg während des Wintersemesters 1885/86 und Sommersemesters 1886 ausgeführt.

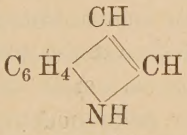
Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer für seine liebenswürdige Unterstützung in Rath und That meinen innigsten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549820_0231

Synthese von Indolderivaten.

Durch die Entdeckung *A. Baeyer*'s, dass das Indol die Muttersubstanz der Indigogruppe sei, gewann dieser Körper ein hohes Interesse, welch letzteres sich durch die Auffindung des Indols in den menschlichen Excrementen und als Spaltungsprodukt der Eiweisskörper noch bedeutend steigerte. Es lag nun nahe, Methoden ausfindig zu machen, nach welchen man synthetisch Indol und seine Derivate erhalten kann. Aus den zahlreich bekannt gewordenen Methoden will ich im Folgenden die wichtigsten anführen. *A. Baeyer*, dem wir fast ausschliesslich die Kenntniss des Indols und seiner Derivate verdanken, erhielt dasselbe zuerst durch Reduktion von Indigblau und Zinn und Salzsäure [1]: Aus den Spaltungsprodukten des Indigos schlossen *Baeyer* und *Knop* [2] auf die Strucktur des Indols, und gaben ihm folgende Constitutionsformel:



Baeyer und *Emmerling* folgerten nun hieraus, dass, wenn diese Formel richtig wäre, aus O Nitrozimmtsäure beim Behandlen mit Kali und Eisenfeilen Indol entstehen müsse. In der That bekamen sie auf diesem Wege Indol, wenn auch nur in geringer Menge. In Gemeinschaft mit *Caro* gewann *Baeyer* [3] Indol beim Durchleiten von Aethylanilin und anderen alkylirten Anilinen und ortho

[1] B. B. I 17.
[2] Ann. Chem. Pharm. 140. 1.
[3] B. B. X 1262.

Toluidinen besonders Diaethylorthotoluidin durch ein glühendes Rohr. *Baeyer* erhielt es auch endlich bei der Destillation von Retinindol [1]). Von besonderem theoretischem Interesse ist noch die Bildung von Indol nach *A. Lipp* [2]) aus Orthoamidochlorstyrol durch Erhitzen des letzteren mit Natriumalcoholat auf 160—170°, durch welche Synthese zugleich die von *A. Baeyer* aufgestellte Imidformel für das Indol bestätigt wird. Der Vorgang verläuft wahrscheinlich nach folgendem Schema:

$$\begin{array}{l} C_6H_4NH_2 \\ | \\ CH \\ \| \\ CHCl + NaOC_2H_5 \end{array} = \begin{array}{l} C_6H_4NH_2 \\ | \\ CH \\ \| \\ CHOC_2H_5 + NaCl \end{array}$$

Der als Zwischenprodukt auftretende Orthoamidophenylvinylaethylaether spaltet sofort Alkohol ab, wobei dann Indol resultirt. Bemerkenswerth ist ferner die Bildung von Skatol nach *O. Fischer* und *B. German* [3]) durch Erhitzen von Anilin und Glycerin mit Zinkchlorid auf 160—170° gegen Ende auf 240°.

Ausserdem entsteht Indol nach *Neneki* [4]) bei der Pankreasfäulniss der Albuminaten und zwar in einer Ausbeute von circa 0.5 %. Von Interesse ist auch seine Bildung durch Erhitzen von Eiweiss mit Kalihydrat, wobei *Engler* und *Janecke* [5]) die Beobachtung machten, dass Blut und Hühnereiweiss 0.25 %, Casein und Kleber jedoch nur circa 0.1 % Indol lieferten. Alle diese Methoden geben nun mehr oder weniger geringe Ausbeuten an Indol und ist diesem Umstande auch wohl die verhältnissmässig unvollständige Kenntniss des Indols und seiner Derivate zuzuschreiben. Es ist daher gewiss von Interesse, ein Verfahren zu besitzen, wonach man sich fast beliebig grosse Mengen von Indolderivaten herstellen kann.

---

[1]) B. B. XII 459.
[2]) B. B. XVII 1072.
[3]) B. B. XVI 710.
[4]) B. B. VII 1593 und B. B. VIII 336.
[5]) B. B. IX 1411.

E. Fischer[1]) zeigte, dass die primären und sekundären Hydrazine sich mit Aldehyden in molekularen Verhältnissen unter Austritt von einem Molekul Wasser verbinden und das Gleiche wies *Reisenegger*[2]) für die Ketone nach. Bei der Brenztraubensäure, welche diese Condensation mit Methylphenylhydrazin in besonders schönem Grade zeigt, wurden diese Verhältnisse von *E. Fischer* und *F. Jourdan* näher untersucht, und sie erhielten bei der Behandlung der Methylphenylhydrazinbrenztraubensäure mit Salzsäure in der Wärme ein neues Produkt, welches sich von der ursprünglichen Säure nur durch den Mindergehalt von Ammoniak unterschied, und mithin die Formel $C_{10}H_9NO_2$ hatte.

Dieser merkwürdige Vorgang wurde nun von *E. Fischer* und *O. Hess*[3]) genauer studirt und sie fanden, dass das aus Methylphenylhydrazinbrenztraubensäure beim Behandeln mit Salzsäure entstandene Produkt ebenfalls eine Säure und zwar Methylindolcarbonsäure war, die über ihren Schmelzpunkt erhitzt Methyl-Indol lieferte. Obgleich nun diese Synthese nur für die Verbindungen der sekundären aromatischen Hydrazine mit Brenztraubensäure verwerthet werden kann, so war damit doch schon ein bedeutender Fortschritt zur Darstellung von Indolderivaten gemacht worden.

Im Laufe des Wintersemesters 85/86 entdeckte jedoch Herr Prof. *E. Fischer* eine neue noch bessere Methode zur Darstellung des Indols und seiner Derivate, welche allen Anforderungen, die man an eine Synthese stellen kann, in jeder Beziehung gerecht wird, nämlich das Erhitzen der Condensationsprodukte der Aldehyde und Ketone mit Zinkchlorid. Es ist dies eine überaus merkwürdige Reaktion. So einfach und leicht ausführbar der Vorgang in der Praxis ist, so schwierig lässt sich der Mechanismus dieser Reaktion erklären.

---

1) Ann. Chem. Pharm. 190

2) B. B. XVI 631.

3) B. B. XVII 559.

Die Hydrazine verbinden sich mit den Aldehyden resp. Ketonen nach folgendem Schema:

$$C_6H_5N(CH_3)-NH_2 + CO(CH_3)_2 = C_6H_5N(CH_3)-N=C(CH_3)_2 + H_2O$$

Um nun aus diesem Körper, dem Acetonmethylphenylhydrazin ein Indolderivat zu erhalten, im gegebenen Falle Dimethylindol, muss der zweite Stickstoff des Methylphenylhydrazins (von der Phenylgruppe ausgerechnet) mit zwei Wasserstoffatomen eines Methyls aus dem Aceton, und einem des Phenyls als Ammoniak austreten. Durch Vereinigung der Reste würde dann Dimethylindol entstehen.

Ich habe nun die Einwirkung des Zinkchlorids auf die Condensationsprodukte des Methylphenylhydrazins mit Ketonen und Aldehyden näher untersucht, und sollen in Nachstehendem die Resultate dieser Untersuchungen mitgetheilt werden.

Acetonmethylphenylhydrazin.

$$C_6H_5-N(CH_3)-N=C(CH_3)_2$$

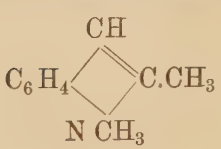
Zur Darstellung des Acetonmethylphenylhydrazins lässt man drei Theile Methylphenylhydrazin und zwei Theile Aceton bei gewöhnlicher Temperatur mehrere Stunden stehen, wobei nach kurzer Zeit Reaktion eintritt, indem sich die Flüssigkeit trübt, in Folge des bei der Reaktion entstehenden Wassers und die Temperatur bis gegen 50° steigt. Das ausgeschiedene Wasser wird mittelst Kaliumcarbonat entfernt, das überschüssige Aceton zum grössten Theil auf dem Wasserbade verdampft, und zur vollständigen Reinigung das Produkt

destillirt. Unter einem Drucke von 200 mm Quecksilber siedet es constant bei 182° (Quecksilberfaden ganz im Dampf). Es lässt sich jedoch auch unter gewöhnlichem Druck destilliren, und geht dann der grösste Theil bei 215—216° über (Quecksilberfaden ganz im Dampf, Barometerstand 750 mm). Das bei gewöhnlichem Druck destillirte Produkt riecht jedoch in Folge einer kleinen Zersetzung immer nach Ammoniak; destillirt man dagegen im Vakuum, so entsteht kein Ammoniak und das Destillat ist ein angenehm riechendes Oel von schwach gelber Farbe. Dasselbe ist in Wasser besonders in der Hitze in merklicher Quantität löslich und wird durch concentrirtes Alkali daraus abgeschieden. In Alkohol, Aether und sogar Ligroin ist es leicht löslich. In verdünnten Mineralsäuren ist es ebenfalls leicht löslich, erfährt aber dabei schon in der Kälte eine langsame Zersetzung, unter Rückbildung von Hydrazin. Beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure geht die gleiche Zersetzung viel rascher vor sich. Die bekannte Fichtenspahnreaktion der Indole zeigt es nicht. Es reducirt *Fehling*'sche Lösung selbst in der Siedehitze nicht, dagegen scheidet es aus ammoniakalischer Silberlösung beim Kochen einen reichlichen Niederschlag von metallischem Silber ab. Mit Jodmethyl verbindet es sich langsam zu einem jodwasserstoffsauren Salz. Versetzt man die Lösung der Substanz in Benzol mit Pikrinsäure, so scheidet sich das Pikrat nach einiger Zeit in feinen meist warzenförmig gruppirten gelben Nadeln ab. Dasselbe kann aus heissem Benzol umkrystallisirt werden. Die Stickstoffbestimmung des Acetonmethylphenylhydrazins lieferte mit der Formel $C_{10}H_{14}N_2$ übereinstimmende Zahlen.

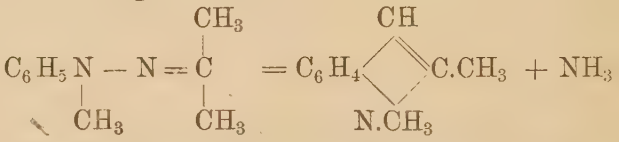
0.2118 gr Substanz geben 33 ccm Stickstoff bei 19° und 743 mm Druck.

Berechnet für $C_{10}H_{14}N_2$	Gefunden
N 17.28	17.45.

Dimethylindol.



Erhitzt man einen Theil Acetonmethylphenylhydrazin mit fünf Theilen Zinkchlorid mehrere Stunden (3—4) im Oelbade auf 130°, (diese Verhältnisse haben sich durch wiederholte Versuche als die geeignetsten erwiesen), so entsteht eine dunkelbraune Masse, die mit Wasser aufgenommen, und mit Wasserdämpfen destillirt ein Oel liefert, welches in der Vorlage sofort erstarrt, und sich als Dimethylindol erwies. Vor der Destillation säuert man zweckmässig die Masse mit verdünnter Schwefelsäure an, um eventuell gebildetes Methylanilin zurück zu halten. Das Dimethylindol entsteht nach folgender Gleichung:



Die auf die eben beschriebene Weise erhaltene Verbindung krystallisirt aus heissem Ligroin in farblosen feinen Nadeln, die einen eigenthümlichen an Methylanilin erinnernden Geruch besitzen, und bei 56° schmelzen. Im Vacuum getrocknet, lieferten sie bei der Analyse Zahlen, die der Formel $C_{10}H_{11}N$ entsprechen.

0.1565 gr Substanz lieferten 0.1100 gr H_2O und 0.4745 gr CO_2

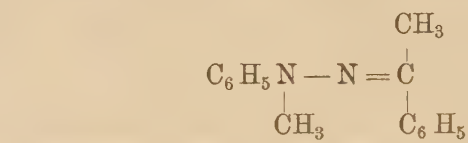
0.1485 gr „ „ 12.35 ccm Stickstoff bei 15° C und 738 mm Druck.

Berechnet für $C_{10}H_{11}N$	Gefunden
C 82.75	82.70
H 7.59	7.78
N 9.66	9.47

Mit Wasserdämpfen ist das Dimethylindol ziemlich leicht flüchtig. In Alkohol, Aether, Benzol und heissem Ligroin ist es leicht löslich. In Wasser ist es selbst in der Hitze ziemlich schwer löslich. Aus der heissen wässerigen Lösung scheidet es sich beim Erkalten als ölige Trübung ab. In concentrirter Salzsäure löst es sich leicht schon in der Kälte, und wird daraus durch Wasser als Oel gefällt, wobei es alsbald wieder erstarrt. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich ebenfalls in der Kälte leicht auf, wird jedoch beim starken Erhitzen unter Schwarzfärbung zersetzt. Mit starker Salzsäure kann es gekocht werden, auf Zusatz von Wasser scheidet es sich als schnell erstarrendes Oel ab. Von kalter nicht zu concentrirter Salpetersäure wird es ebenfalls ohne sichtbare Veränderung gelöst, und durch Wasser wieder abgeschieden. Erwärmt man die Lösung in concentrirter Salpetersäure gelinde, so färbt sie sich dunkel und scheidet bei genügender Concentration beim Abkühlen feine Nadeln ab. Versetzt man mit Wasser, so fällt in grösserer Menge ein aus feinen Nädelchen bestehender Niederschlag heraus. Der Körper ist so schön, dass er eine nähere Untersuchung verdient. Versetzt man die Lösung in Eisessig mit Natriumnitritlösung, so färbt sie sich dunkelroth, und auf Zusatz von Wasser fällt ein brauner, flockiger Niederschlag aus. Ammoniakalische Silberlösung wird selbst in der Siedehitze vom Dimethyl-Indol nicht reducirt. In eisessigsaurer Lösung wird es durch concentrirte Eisenchloridlösung oxydirt. Ebenso wird es von dichromsaurem Kali und verdünnter Schwefelsäure in der Wärme leicht oxydirt und dabei in einen complicirten dunkelgefärbten Körper verwandelt. Gegen wässerige Alkalien ist es indifferent. Die Lösung in Benzol färbt sich auf Zusatz von Pikrinsäure sofort tief roth und scheidet bei genügender Concentration in der Kälte das Pikrat in feinen rothen Nadeln ab. Seine salzsaure Lösung färbt den Fichtenspahn schön kirschroth. In salzsaurer Lösung mit Zinkstaub gekocht, wird

die Verbindung leicht reducirt und in eine starke Base verwandelt, welche ölig ist, mit Wasserdämpfen flüchtig und höchst wahrscheinlich eine dem Hydromethylketol von *Jackson* analoge Zusammensetzung hat. Von Brom wird es in Chloroformlösung unter Entweichen von Bromwasserstoff angegriffen, wobei ein dunkel gefärbter Körper zurückblieb, der nicht näher untersucht wurde. Die Ausbeute ist ziemlich gut. Sechs Gramm Acetonmethylphenylhydrazin lieferten 3 gr Dimethylindol, was circa 60 % der theoretischen Menge entspricht.

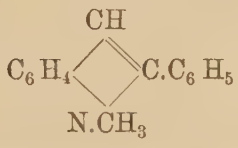
Acetophenonmethylphenylhydrazin.



Erwärmt man Acetophenon und Methylphenylhydrazin in molekularen Verhältnissen (wobei es dienlich ist, von Acetophenon einen kleinen Ueberschuss zu nehmen) auf dem Wasserbade, so trübt sich das Gemisch nach kurzer Zeit, durch die Ausscheidung von Wasser, und erstarrt beim Erkalten fast vollständig zu einem Krystallbrei. Die Condensation erfolgt auch in der Kälte, wenn man es circa 12 Stunden stehen lässt, wobei dann die Krystalle in schönen grossen, flächenreichen Individuen anschiessen. Der Körper liefert aus Ligroin umkrystallisirt derbe gelb gefärbte Krystalle, die bei 49—50° schmelzen. In ganz reinem Zustande dürfte der Körper farblos oder nahezu farblos sein. In Aether, Benzol und Chloroform ist es sehr leicht löslich, ebenso in heissem Ligroin und Alkohol und kann aus den letzten beiden Lösungsmitteln leicht umkrystallisirt werden. Bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck, erfährt es eine theilweise Zersetzung. In kalter rauchender Salzsäure löst es sich mit gelbrother Farbe und wird

nach dem Verdünnen mit Wasser durch Alkalien wieder abgeschieden. Erwärmt man die Lösung in Salzsäure, so findet die Rückbildung von Hydrazin statt, wovon man sich leicht durch *Fehling*'sche Lösung, welche das Condensationsprodukt nicht verändert, überzeugen kann. Es zeigt die Fichtenspahnreaction der Indole nicht.

Methylphenylindol.



Ein Theil Acetophenonmethylphenylhydrazin wird mit fünf Theilen Zinkchlorid circa fünf Stunden auf 130° im Oelbade erhitzt. (Um möglichst quantitative Ausbeuten zu erhalten, ist es gut durch längeres Erhitzen bei möglichst niedriger Temperatur die Reaktion eintreten zu lassen. Bei 145° z. B. tritt die Reaktion ziemlich schnell und stürmisch ein, und ist nach zehn Minuten vollendet.) Die entstandene rothbraune Schmelze wird mit wenig Wasser unter Zusatz von verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und mit Aether extrahirt. Beim Verdunsten des Aethers bleibt ein dunkelbraunes Oel zurück, welches nach einiger Zeit theilweise erstarrt. Im Vaccuum lässt es sich destilliren, und es resultirt hierbei ein hellgelbes Oel, welches fast vollständig erstarrt. Um die letzten Spuren des den Krystallen anhaftenden Oels zu beseitigen, wird das Produkt mit wenig Ligroin bei 0° behandelt, wobei das Oel in Lösung geht, während das Methylphenyl-Indol als fast weisse krystallinische Masse zurückbleibt.

Letztere wird nochmals aus heissem Alkohol oder Ligroin umkrystallisirt (Siedetemperatur des Ligroins 60—90°) wobei sich der Körper in grossen pyramidenartigen Nadeln abscheidet. Sie haben den Schmelzpunkt 100—101° und wurden zur Analyse im Vacuum getrocknet. Die Ausbeute ist auch hier eine recht befriedigende,

indem 10 gr Acetonmethylphenylhydrazin 5 gr destillirtes Methylphenylindol lieferten.

Aus der Analyse berechnet sich die Formel $C_{15}H_{13}N$.

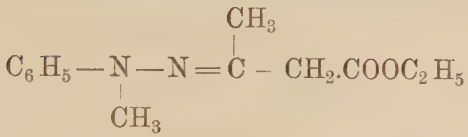
0,1575 gr Substanz gaben 0.4992 gr CO_2 und 0.0910 gr H_2O

Berechnet $C_{15}H_{13}N$	Gefunden
C 86.96	86.44.
H 6.23	6.43.

Es löst sich ziemlich leicht, in Benzol, Aether und Chloroform, sowie in heissem Alkohol und Ligroin; zumal aus Alkohol lässt es sich sehr schön umkrystallisiren. Es destillirt bei gewöhnlichem Druck unzersetzt als nahezu farbloses Oel, welches aber sehr bald krystallinisch erstarrt. Mit Wasserdämpfen destillirt es sehr schwierig.

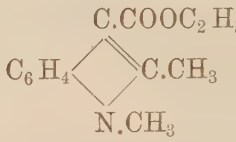
In concentrirter Salzsäure löst es sich schon in der Kälte ziemlich leicht auf, und wird durch Wasser wieder unverändert abgeschieden. Diese Lösung färbt den Fichtenspahn ohne weiteres rothviolett. Die Farbe geht nach einiger Zeit ins Bläuliche über. Die Substanz kann noch mit Salzsäure ohne Zersetzung gekocht werden. In kalter concentrirter Salpetersäure löst sie sich leicht, und wird durch Wasser wiederum unverändert abgeschieden. Erwärmt man jedoch die Lösung gelinde, so färbt sie sich dunkel und scheidet ein gefärbtes Oel ab, und nach einiger Zeit auch dunkel gefärbte Krystalle. Die Verbindung ist unzweifelhaft das Analogon zu dem Körper, der aus Dimethylindol mit Salpetersäure erhalten wird. Das Methylphenylindol wird von Brom in Chloroformlösung sehr leicht angegriffen unter Entwicklung von Bromwasserstoff. Beim Verdampfen des Chloroforms bleibt ein dunkelgefärbtes krystallinisches Produkt zurück. In Benzollösung mit Pikrinsäure zusammengebracht, entsteht sofort eine dunkelrothe Färbung, und nach einiger Zeit scheiden sich Krystalle in Form von rothen Nadeln, das Pikrat des Methylphenylindols ab.

Methylphenylhydrazinacetessigester.



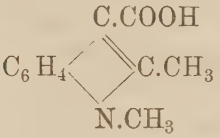
Bringt man Methylphenylhydrazin mit Acetessigester in molecularen Verhältnissen zusammen, so tritt schon in der Kälte Condensation unter Wasseraustritt ein. (Beim Erhitzen auf dem Wasserbade geht die Reaktion schneller vor sich.) Nach Wegnahme des entstandenen Wassers, mit kohlensaurem Kali, resultirt ein schwach braun gefärbtes Oel, welches sich beim Erhitzen gegen 180° unter Ammoniakentwicklung zersetzte. Selbst im Vakuum bei einem Druck von 50 mm Quecksilber verharzt das Produkt beim Destilliren grösstentheils. Mit Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform und Ligroin ist es in jedem Verhältniss mischbar. In concentrirter Salzsäure löst es sich leicht, unter Rückbildung von Hydrazin. Kalte verdünnte Schwefelsäure löst den Ester ebenfalls nach einiger Zeit. Kocht man jedoch diese Lösung, so trübt sie sich und reducirt dann nach dem Uebersättigen mit Natronlauge *Fehling*'sche Lösung sehr stark. Der freie Methylphenylhydrazinacetessigester reducirt *Fehling*'sche Lösung selbst in der Hitze nicht. Der Ester ist in verdünntem Alkali nicht löslich. Kocht man dagegen mit alkoholischer Kalilauge, so wird die Verbindung verändert. Verdampft man nämlich den Alkohol zum grössten Theil, so löst sich der Rückstand bis auf eine geringe Trübung in Wasser. Diese Lösung enthält jedoch kein Hydrazin, da sie alkalische Kupferlösung gar nicht reducirt. Auf Zusatz von Essigsäure fällt die freie Methylphenylhydrazinacetessigsäure als schwach dunkel gefärbtes Oel aus.

Dimethylindolcarbonsäureester.



Ein Theil Methylphenylhydrazinacetessigester und fünf Theile Zinkchlorid werden gemischt und auf dem Wasserbade erhitzt, wobei nach einiger Zeit unter starkem Erwärmen der Masse Reaktion eintritt. Zur Beendigung der Reaktion erhitzt man noch fünf Minuten bei 150°. Die auf diese Weise resultirende rothbraune Masse, wird mit Wasser aufgenommen, und mit Aether extrahirt. Nachdem der Aether verdampft, bleibt eine braune Masse zurück, die sofort krystallinisch erstarrt. Der so gewonnene Dimethylindolcarbonsäureester wird zur Reinigung aus einem Gemisch von gleichen Volumtheilen Alkohol und Ligroin umkrystallisirt und stellt dann feine, fast farblose Nadeln vor, die bei 95° unzersetzt zu einer fast farblosen Flüssigkeit schmelzen. Die Ausbeute ist auch hier eine sehr befriedigende, indem 10 gr Methylphenylhydrazinacetessigester 7 gr Dimethylindolcarbonsäureester (Rohprodukt) lieferten, was 77 % der theoretischen Menge entspricht. Der Ester löst sich leicht in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform, schwieriger in Ligroin. Er zeigt die Fichtenspahnreaktion sehr schwach, wahrscheinlich in Folge kleiner Verunreinigungen. In Eisessiglösung, in der Kälte mit Natriumnitrit behandelt, zeigt der Ester keine Farbenerscheinung; auf Zusatz von Wasser fällt ein Oel, welches bald wieder erstarrt und die Eigenschaften des unveränderten Esters zeigt.

Dimethylindolcarbonsäure.



Zur Darstellung der Dimethylindolcarbonsäure wird der Ester durch viertelstündiges Kochen am Rückflusskühler mit 20 % alkoholischer Kalilauge verseift, die Lösung auf dem Wasserbade zur Entfernung des Alkohols abgedampft, mit Wasser aufgenommen, filtrirt, und das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Die ausgeschiedene Carbonsäure, welche ein graues Pulver darstellt, wird behufs Reinigung in wenig Alkali gelöst, die alkalische Lösung durch Kochen mit Thierkohle entfärbt, und mit verdünnter Schwefelsäure wieder abgeschieden. Man erhält so ein schwach dunkel gefärbtes mikrokrystallinisches Pulver, das aus Chloroform, oder besser noch aus heissem Alkohol umkrystallisirt, fast farblose kleine glänzende Krystalle bildet, welche unter dem Mikroscop als sechseitige Tafeln erscheinen. Bei 185° schmelzen die Krystalle unter theilweiser Zersetzung. Zur Analyse wurden dieselben im Vacuum getrocknet.

0.1370 gr angewandte Substanz ergaben 0.3505 gr CO_2 und 0.0750 gr H_2O

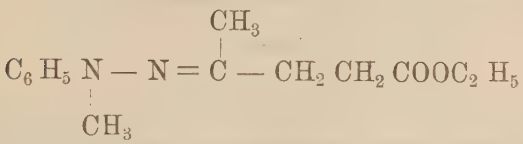
Berechnet für $C_{11}H_{11}NO_2$	Gefunden
C 69.79	69.84.
H 5.82	6.09.

Die freie Säure ist in Aether und Benzol schwer löslich, von Alkohol und Chloroform wird sie zumal in der Wärme leicht aufgenommen, während sie in kaltem Wasser und Ligroin unlöslich, im heissen Ligroin schwer löslich ist. In Ammoniak löst sie sich ziemlich leicht,

fällt aber wieder heraus, wenn man die Lösung bis zur Entfernung des Ammoniaks kocht. Versetzt man die ammonikalische Lösung mit einem Ueberschuss von Silbernitrat, so scheidet sich das Silbersalz als fast weisser dichter Niederschlag ab. Derselbe kann ohne Zersetzung mit Wasser gekocht werden. In verdünnter Natronlauge löst sich die Säure sehr leicht. Concentrirte Lauge fällt aus dieser Lösung das Natrinmsalz in sehr feinen, glänzenden Nädelchen, welche auch in heisser Natronlauge schwer löslich sind. Das Kalisalz verhält sich ähnlich, ist aber leichter löslich. Die Säure löst sich in Salpetersäure in gelinder Wärme auf; nach einiger Zeit scheiden sich feine Krystalle in reichlicher Menge ab. Das Verhalten ist hier ein ähnliches, wie es beim Dimethylindol bereits beschrieben wurde. Versetzt man die Lösung der Säure in Alkali mit einer möglichst neutralen Lösung von Hypobromit, so scheidet sich sofort ein öliger Niederschlag ab, der nicht näher untersucht wurde. Behandelt man die Säure in Chloroform gelöst mit Brom, so findet sofort Entwicklung von Bromwasserstoff statt und beim Verdampfen des Chloroforms bleibt eine gelbe harzige Masse zurück, die in Alkali unlöslich ist. Die freie Säure giebt die Fichtenspahnreaction stark; ob dies jedoch auf einer Zersetzung beruht, oder ob sie der Säure eigenthümlich ist, bleibt dahingestellt.

Erhitzt man die Säure im Oelbade auf 200—205°, so schmilzt sie unter Zersetzung, und es findet eine regelmässige Kohlensäureentwicklung statt. Entweicht keine Kohlensäure mehr, so ist die Reaktion beendet und der Rückstand besteht aus einem braunen Oel, welches einen eigenthümlichen Geruch besitzt und zur Reinigung mit Wasserdämpfen destillirt wird. Das Produkt geht mit Wasserdämpfen leicht über, erstarrt in der Vorlage und erwies sich nach einmaligem Umkrystallisiren aus Ligroin durch den Schmelzpunkt und den übrigen Eigenschaften als identisch mit dem aus Acetonmethylphenylhydrazin erhaltenen Dimethylindol.

Methylphenylhydrazinlaevulinsäureester.



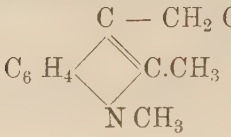
Der zur Darstellung nothwendige Laevulinsäureester wurde nach den Angaben von *Grothe*, *Kehrer* und *Tollens* [1]) dargestellt. — Bei Anwendung von reiner Laevulinsäure erhält man sofort ein constant siedendes farbloses Präparat. —

Bringt man Methylphenylhydrazin mit Laevulinsäureester in molekularen Verhältnissen zusammen, so erfolgt beim längeren Stehen in der Kälte, schneller beim Erwärmen auf dem Wasserbade Condensation. Das Oel trübt sich durch die Ausscheidung von Wasser, welch letzteres durch kohlensaures Kali weggenommen wird. Das Oel lässt sich nicht unzersetzt destilliren, da selbst unter einem Drucke von 24 mm Quecksilber nur ein sehr geringer Theil des Esters bei 210° (Quecksilberfaden ganz im Dampf) als ein schwach gelb gefärbtes Oel übergeht Der Ester ist in Ligroin und Benzol in der Wärme leicht löslich, mit Alkohol, Aether und Chloroform in jedem Verhältniss mischbar. In kalter verdünnter Schwefelsäure löst er sich leicht auf, und wird durch Alkali wieder ausgefüllt. Erwämt man dagegen die schwefelsaure Lösung, so trübt sie sich und enthält dann regenerirtes Methylphenylhydrazin. Beim Kochen mit alkoholischem Kali wird der Ester leicht verseift und es entsteht dabei die entsprechende Säure, welche aus der alkalischen Lösung auf Zusatz von Essigsäure als Oel herausfällt. Die Verbindung wurde bis jetzt nicht krystallisirt erhalten.

---

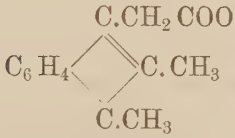
[1]) Ann. Chem. Pharm. 206, 221.

Dimethylindolessigsäureester.



Zur Darstellung des Esters werden ein Theil Methylphenylhydrazinlaevulinsäureester mit 5 Theilen Zinkchlorid auf dem Wasserbade erwärmt, bis Mischung der Substanz erfolgt ist, und dann 5 Minuten lang bei 150° im Oelbade erhitzt. Die rothbraune Schmelze wird nun mit Wasser behandelt, und mit Aether extrahirt. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt als Rückstand ein braunes Oel, welches nach einiger Zeit durch die Anwesenheit von freier Dimethylindolessigsäure theilweise erstarrt. — Es wird nämlich durch das Zinkchlorid ein Theil des Esters schon verseift, und es ist am vortheilhaftesten, nicht länger als fünf Minuten bei 150° zu erhitzen. Es werden jedoch auch in diesem Falle noch kleine Mengen Dimethylindolessigsäure gebildet, was sich wohl nicht ganz umgehen lassen wird. Da die freie Säure sich ziemlich schwer in Aether löst, so geht beim Ausschütteln der Schmelze nur ein geringer Theil in den ätherischen Auszug über, während der grösste Theil, wenn man die mit Wasser aufgenommene Schmelze stark mit Salzsäure angesäuert hat, auf der wässerigen Zinkchloridlösung schwimmt. — Schüttelt man den ätherischen Auszug mit sehr verdünntem Alkali, so geht die freie Säure als Alkalisalz in die wässerige Lösung, während der Ester als ein hellgelbes Oel zurückbleibt. Der Ester löst sich leicht in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform, während er in Ligroin sehr schwer löslich ist. 10 gr Methylphenylhydrazinlaevulinsäureester lieferten 6.5 gr Dimethylindolessigsäureester (Rohprodukt), welch letztere Menge beim Verseifen 3.5 gr Dimethylindolessigsäure ergab.

Dimethylindolessigsäure.



Um die freie Säure zu gewinnen, erhitzt man die alkoholische Lösung des Esters 15 Minuten lang am Rückflusskühler mit überschüssiger 20% alkoholischer Kalilauge. Die Verseifung geht ziemlich leicht vor sich; nach dem Verdampfen des Alkohols auf dem Wasserbade wird der Rückstand in Wasser gelöst, filtrirt, und die Dimethylindolessigsäure durch verdünnte Schwefelsäure herausgefällt. Dieselbe wird in verdünntem Alkali gelöst, durch Kochen mit Thierkohle entfärbt, mit verdünnter Schwefelsäure wieder ausgefällt, und in heissem Alkohol gelöst. Auf Zusatz von Aether scheidet sich nach einiger Zeit die Dimethylindolessigsäure in feinen fast farblosen Blättchen ab, die für die Analyse im Vacuum getrocknet wurden. Chloroform ist ebenfalls ein gutes Lösungsmittel zum Umkrystallisiren und kann man sie hieraus in ganz weissen Krystallen erhalten. Die Krystalle haben die Eigenschaft, sobald sie einmal auskrystallisirt sind, in dem vorher angewandten Lösungsmittel viel schwieriger löslich zu sein. Die Säure schmilzt gegen 188° zu einer wenig gefärbten Flüssigkeit und zersetzt sich beim Erhitzen über 200° unter Kohlensäureentwicklung. Sie hat die Zusammensetzung

$C_{12}H_{13}NO_2$.

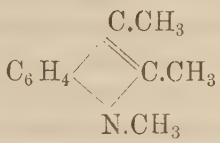
0.1575 gr angewandte Substanz gaben 0.4100 gr CO_2 und 0.0940 gr H_2O

0.1788 gr „ „ „ 10.8 ccm Stickstoff bei 17° und 740 mm Druck.

Berechnet für $C_{12}H_{13}NO_2$	Gefunden
C 70.94	70.99
H 6.40	6.64
N 6.89	6.82

Die freie Säure löst sich leicht zumal beim Erwärmen in Alkohol und Chloroform, sehr schwierig jedoch in Benzol und Aether. In Ammoniak ist sie ebenfalls leicht löslich. Man kann diese Lösung bis zum vollständigen Verschwinden des überschüssigen Ammoniaks kochen, ohne dass die Säure herausfällt. Ihr Ammoniumsalz ist also beständig, zum Unterschiede von der Dimethylindolcarbonsäure. Versetzt man die neutrale Lösung des Ammoniumsalzes mit Silbernitrat, so fällt das Silbersalz als fast farbloser flockiger Niederschlag heraus. Beim Kochen der Lösung schwärzt sich dasselbe. Mit Kupfersulfatlösung giebt die ammoniakalische Lösung eine krystallinische grünliche Fällung. Das Natronsalz ist in Wasser sehr leicht löslich und wird es durch sehr concentrirte Natronlauge gefällt. Ebenso verhält sich das Kalisalz. Von concentrirter Salpetersäure wird die Dimethylindolessigsäure mit dunkler Farbe leicht gelöst, und auf Zusatz von Wasser, fällt ein neuer Körper als gelber flockiger Niederschlag aus. Die reine Säure gibt die Fichtenspahnreaktion nicht. In heissem Benzol gelöst, färbt sie sich auf Zusatz von Pikrinsäure sofort roth, und scheidet beim Erkalten das Pikrat in rothen Federfahnen ähnlichen Krystallaggregaten ab. Versetzt man die Lösung der Säure in Chloroform mit Brom, so entsteht zunächst ein amorpher Niederschlag, der mit mehr Brom sich zu einem in Chloroform unlöslichen Oel verbindet. Erhitzt man dann, so löst sich unter reicher Bromwasserstoffentwicklung das Oel wieder auf, und beim Verdampfen des Chloroforms bleibt eine harzige Masse zurück, welche beim Behandeln mit Natronlauge einen festen, körnigen, gelben Niederschlag zurücklässt.

Trimethylindol aus Dimethylindolessigsäure.



Aus Alkohol und Aether umkrystallisirte und im Vacuum getrocknete Dimethylindolessigsäure wird so lange bei 205—215° im Oelbade erhitzt, als noch Kohlensäure entweicht. Man muss ziemlich lange erhitzen (bei 10 gr circa 2 Stunden), da die Säure sich sehr langsam zersetzt. Sodann wird das resultirende braune Oel mit Wasserdämpfen destillirt, wobei ein farbloses Oel übergeht, welches die Fichtenspahnreaktion nicht mehr zeigt. Es ist dies charakteristisch für diejenigen Indolderivate, bei welchen am Pyrrolkern die Wassertoff-Atome der beiden Kohlenstoff-Atome durch andere Gruppen ersetzt sind. Das Destillat wird mit Aether extrahirt, der Aether verdampft und als Rückstand resultirt ein hellgelbes Oel, welches bei 271—275° (Quecksilberfaden ganz im Dampf Barometerstand 750 mm) unzersetzt siedet. Naphtalin siedet unter denselben Umständen bei 213°, also um 3° zu niedrig. Der corrigirte Siedepunkt ist mithin 274—278°.

Bei der Analyse liefert das Trimethylindol Zahlen, welche auf die Formel $C_{11}H_{13}N$ stimmen.

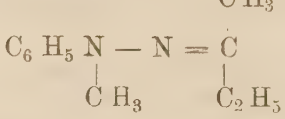
0.1954 gr. angewandte Substanz gaben 0.5930 gr. CO_2 und 0.14525 gr. H_2O

Berechnet für $C_{11}H_{13}N$	Gefunden
C 83.02	82.80
H 8.26	8.26

Es löst sich leicht in Alkohol, Aether und Benzol, auch ist es in Wasser zumal beim Erwärmen in merklicher Menge löslich.

Da das Trimethylindol kein Wasserstoffatom mehr im Indolring enthält, so musste man annehmen, dass es gegen Salpetrigesäure indifferent sei, dem ist jedoch nicht so. Versetzt man seine Lösung in Eisessig in der Kälte mit salpetrigsaurem Natron, so färbt sie sich unter Erwärmen sofort tief braun und auf Zusatz von Wasser fällt ein harziger Niederschlag, der kein einfaches Nitrosamin ist. Es scheint, dass die salpetrige Säure hier an der ungesättigten Gruppe des Pyrrolringes zerstörend eingreift. In concentrirter Salzsäure löst es sich leicht, und wird durch Wasser als farbloses Oel wieder abgeschieden. Die Verbindung besitzt keinen charakteristischen Geruch, das Faecalartige des Indols-Skatols und Methylketols ist ganz verschwunden. Wird Trimethylindol in Benzollösung mit Pikrinsäure zusammengebracht, so ensteht sofort eine tiefrothe Färbung, und bei genügender Concentration der Lösung scheidet sich das Pikrat in schönen rothen Nadeln aus, die den Schmelzpunkt bei 150° zeigen. In Alkohol und Aether sind die Krystalle leicht löslich und werden von Wasser zumal beim Erhitzen ziemlich schnell zersetzt.

Methylaethylketonmethylphenylhydrazin.



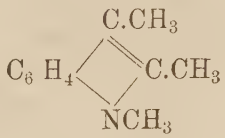
Das als Ausgangsmaterial benutzte Methylaetylketon wurde nach den Angaben von *E. Boecking* [1]) aus Methylacetessigester durch Kochen mit 20% Schwefelsäure dargestellt, und durch die Bisulfitverbindung gereinigt. Bringt man molekulare Mengen von Methylaethylketon (man nimmt zweckmässig auch hier einen kleinen Ueberschuss von Methylaethylketon) und Methylphenylhydrazin

[1]) Ann. Chem. Pharm. 214. 17.

zusammen, so erfolgt nach längerem Stehen (10—12 Stunden) schon in der Kälte Condensation, indem das Oel sich in Folge des ausgeschiedenen Wassers trübt. Das Wasser wird mit kohlensaurem Kali weggenommen, und das Produkt durch fraktionirte Destillation gereinigt. Es geht unter einem Drucke von 135 mm Quecksilber bei 176—177° (Quecksilberfaden ganz im Dampf) über und stellt ein schwach gelb gefärbtes Oel dar.

Mit Alkohol, Aether, Benzol und Ligroin ist es in jedem Verhältniss mischbar. In verdünnten Säuren löst es sich scheinbar ohne Zersetzung, erwärmt man jedoch die Lösung, so trübt sie sich und enthält dann regenerirtes Hydrazin in reichlicher Menge, wovon man sich durch Fehling'sche Lösung leicht überzeugen kann. In geringem Masse wird Fehling'sche Lösung durch das freie Methylaethylketonmethylphenylhydrazin beim Kochen reducirt. Aus ammoniakalischer Silberlösung scheidet es in der Kälte schon metallisches Silber ab. Es zeigt die Fichtenspahnreaktion nicht.

Trimethylindol aus Methylaethylketon.



Zur Darstellung des Trimethylindols erhitzt man einen Theil Methylaethylketonmethylphenylhydrazin mit fünf Theilen Zinkchlorid 10 Minuten lang bei 180° im Oelbade. Hierauf wird die braunrothe Masse mit Wasser aufgenommen, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Wasserdämpfen destillirt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt ist jedoch nicht ganz rein, da es die Fichtenspahnreaktion noch ziemlich stark zeigte. Das Destillat wird mit Aether extrahirt, der Aether abgezogen und der Rückstand, ein gelbes Oel, mit kohlen-

saurem Kali scharf getrocknet und fractionirt. Das Oel ging von 268—275° über und lieferte bei der Analyse folgende Zahlen:

Berechnet für C_{11} H_{13} N	Gefunden
C 83.02	82.24
H 8.18	8.25

Die Reinigung des Trimethylindols durch salpetrige Säure lässt sich hier nicht anwenden, da wie bereits erwähnt, nicht nur die fremden Produkte, sondern auch das Trimethylindol selbst von der salpetrigen Säure zerstört wird. Man ist daher genöthigt, einen anderen Weg zur Reindarstellung einzuschlagen und benutzt am besten seine Eigenschaft, mit Pikrinsäure eine gut krystallisirende Verbindung zu liefern. Zu diesem Zwecke bringt man Trimethylindol und Pikrinsäure, beide in Benzol gelöst, in molekularen Verhältnissen zusammen. Es scheidet sich dann nach einiger Zeit ein reichlicher Niederschlag des Pikrats ab, der mit wenig Benzol gewaschen und nochmals aus Benzol umkrystallirt wird. Die so erhaltenen schön rothen Nadeln wurden für die Analyse im Vacuum getrocknet. Der Körper hat die Zusammensetzung:

$$C_{11}\ H_{13}\ N\ C_6\ H_3\ (N\,O_2)_3\ O$$

0.1801 gr angewandte Substanz gaben 0.3485 gr $C\,O_2$ und 0,0707 gr $H_2\,O$

0.1798 gr. „ „ 22.8 ccm Stickstoff bei 20° C und 748 mm Druck.

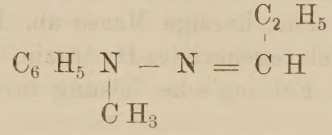
Berechnet für C_{11} H_{13} N C_6 H_3 $(N\,O_2)_3$ O	Gefunden
C 52.58	52.75
H 4.13	4.36
N 14.44	14.32

Das Pikrat schmilzt unzersetzt bei 150° zu einer tief dunkelrothen Flüssigkeit.

In Alkohol, Aether und Benzol ist es leicht löslich. Durch Wasser wird es besonders beim Kochen schnell zersetzt. Es zeigt sich sowohl durch den Schmelzpunkt,

als auch den übrigen Eigenschaften als identisch mit dem Pikrat des Trimethylindols, welches aus der Dimethylindolessigsäure erhalten wurde, wodurch die Reinheit des Präparates ausser Zweifel gestellt ist.

Propylidenmethylphenylhydrazin.



Mischt man 4 Theile Methylphenylhydrazin mit drei Theilen Propylaldehyd (der kleine Ueberschuss von Propylaldehyd ist für die Reaction dienlich) so tritt sofort unter starker Erwärmung Condensation ein; die Temperatur steigt dabei weit über den Siedepunkt des Aldehyds bis gegen 90°. Man muss daher den Propylaldehyd allmählich und unter Abkühlen dem Methylphenylhydrazin zugeben. Den überschüssigen Aldehyd verjagt man grösstentheils auf dem Wasserbade und entfernt das entstandene Wasser mit kohlensaurem Kali. Das so erhaltene Propylidenmethylphenylhydrazin ist ein schwach braun gefärbtes Oel, welches unter einem Druck von 170 mm Quecksilber bei 198° (Quecksilberfaden ganz im Dampf) siedet. Man erhält so ein hellgelbes Oel, welches die Zusammensetzung $C_{10}\ H_{14}\ N_2$ hat.

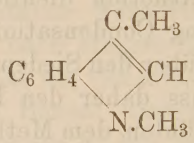
0.2250 gr. angewandte Substanz gaben 0.611 cgr. $C\ O_2$ und 0.1748 gr. $H_2\ O$

0.2012 gr. „ „ „ 31.2 ccm. Stickstoff bei 21° und 750 mm Druck.

Berechnet für $C_{10}\ H_{14}\ N_2$	Gefunden
C 74.07	74.04
H 8.64	8.66
N 17.29	17.41

Mit Alkohol, Aether, Benzol und Ligroin ist es in jedem Verhältniss mischbar. Es löst sieh leicht in starker Salzsäure zu einer gelben Flüssigkeit. Dabei findet schon bei gewöhnlicher Temperatur eine theilweise Rückbildung der Hydrazinbase statt. Auf Zusatz von Wasser fällt das unveränderte Propylidenderivat wieder heraus. Erwärmt man die Lösung in concentrirter Salzsäure zum Kochen, so trübt sie sich und scheidet in reichlicher Menge eine wenig gefärbte zähe, harzige Masse ab. Die Mutterlauge enthält dann viel regenerirtes Hydrazin. Das Propylidenderivat reducirt Fehling'sche Lösung in der Hitze ebenfalls nicht.

Dimethylindol.



Bringt man einen Theil Propylidenmethylphenylhydrazin mit fünf Theilen Zinkchlorid zusammen, so tritt schon von selbst unter starker Erwärmung Reaktion ein, welche durch mehrstündiges Erhitzen bei 135° im Oelbade vollendet wird. Man nimmt dann die braune Schmelze mit Wasser auf, und destillirt mit Wasserdämpfen. Das Dimethylindol geht als Oel über, welches theils im Destillat suspendirt, theils als Oeltropfen auf demselben schwimmt. Das Destillat extrahirt man mit Aether, trocknet den Rückstand scharf mit kohlensaurem Kali und fractionirt.

Das Produkt geht von 230—255° über und erstarrt bei — 20° noch nicht. Die Analyse lieferte folgende Zahlen:

Berechnet für $C_{10}H_{11}N$	Gefunden
C 82.75	81.86
H 7.85	7.90

Ein Versuch, bei welchem gleiche Theile Zinkchlorid und Prophylidenmethylphenylhydrazin in Anwendung gebracht wurden, lieferte selbst bei 10 Minuten langem Erhitzen noch keine Indolreaktion. Dieselbe trat jedoch sofort ein, nachdem noch die vierfache Menge Zinkchlorid zugesetzt war und drei Minuten auf 180° erhitzt worden. Die Unreinheit des Präparates glaubte ich dem angewandten Propylidenmethylphenylhydrazin zuschreiben zu müssen, da dasselbe vorher nicht fractionirt worden war; jedoch erhielt ich auch aus dem fractionirten Propylidenmethylphenylhydrazin unter den obon angegebenen Bedingungen kein constant siedendes Präparat. Das erhaltene Dimethylindol wurde nochmals mit der dreifachen Menge Zinkchlorid erhitzt, und das mit Wasserdämpfen übergegangene Produkt hatte abermals keinen constanten Siedepunkt (230—250°). Die Analyse ergab folgende Zahlen:

C 81.17% H 8.08%

0.2925 gr angewandte Substanz gaben 31.5 ccm Stickstoff bei 25° und 746 mm Druck.

Berechnet für $C_{10}H_{11}N$	Gefunden
N 9.65	11.4%

Da beim Behandeln des Produktes mit salpetriger Säure der Geruch nach Nitrosomethylanilin auftrat, so musste man annehmen, dass die Unreinheit des Dimethylindols durch Methylanilin bedingt sei. Es wurde daher bei einem neuen Versuche die mit Wasser aufgenommene Schmelze vor der Destillation mit Wasserdämpfen mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Das übergangene Dimethylindol zeigte ebenfalls das Schwanken des Siedepunktes. Zur Reinigung wurde es nun fünf Minuten lang mit der eben zur Lösung erforderlichen Menge Salzsäure gekocht. Die klare Lösung trübt sich beim Kochen, welche Trübung beim Erkalten wieder verschwindet. Das Produkt wurde nun mit viel Wasser versetzt, mit Aether extrahirt und nochmals destillirt. Es zeigte den Siedepunkt ebenso wie

vorher. Wegen Mangels an Zeit musste ich die Versuche einstellen; es liegt jedoch ausser Zweifel, dass das erhaltene Produkt zum grössten Theil aus dem gesuchten Dimethylindol besteht, da es für die Indolderivate so charakteristische Fichtenspahnreaktion in hohem Grade zeigt. Vielleicht wäre es möglich, mit Hülfe des Pikrats das Produkt rein zu erhalten.